

University of Groningen

Computational analysis of carbohydrate metabolism

Dijk, Taeke Henderikus van

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Dijk, T. H. V. (2010). *Computational analysis of carbohydrate metabolism: stable isotope techniques in small laboratory animals*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DANKWOORD

Na een lange weg (26 jaar lab kindergeneeskunde) komt een "boekje" in zicht. De weg kende kronkels, een aantal heuvels, een enkel dal en halverwege een betonnen paaltje. In het "boekje" worden een aantal wetenswaardigheden beschreven die zich in de laatste 13 jaar hebben afgespeeld, dus nadat ik het paaltje (met veel moeite) was gepasseerd. De ingeslagen weg kan waarschijnlijk na een klein bochtje (even goed uitkijken) nog 13(?) jaren worden vervolgd.

De grote initiator, van wat uiteindelijk computational analysis is genoemd, is Dr. D-J. Reijngoud. Beste Dirk-Jan, wij kennen elkaar bijna 26 jaar. In deze periode heb je mij de vrijheid gegeven om, naast de reguliere patiëntenzorg, een aantal "nieuwe" analyse methoden te implementeren en valideren (b.v. voor de bestudering van het purine/pyrimidine en homocysteïne metabolisme, en de monitoring van phenylalanine spiegels in PKU patiënten m.b.v. bloedspots). Een betonnen paaltje veranderde echter alles. Na een revalidatie van meer dan zes maanden kwam jij op het ingenieuze idee dat artikelen van Hellerstein en Neese een uitstekende therapie zouden kunnen zijn voor een snelle terugkeer in de maatschappij. Deze vooruitziende blik heeft mij (en het lab) zeker geen windeieren gelegd. Onder jouw leiding werd de MIDA methode implementeert en uitgebreid van rat naar muis modellen waarna ook nog andere methoden konden worden geïntroduceerd.

Eén van de weinigen die mijn hele weg heeft kunnen volgen is mijn eerste promotor; Prof. Dr. F. Kuipers. Beste Folkert, vanaf het allereerste moment was jij betrokken bij de MIDA experimenten. Jouw inbreng bij het dierexperimenteel werk, de uitwerking en interpretatie van de resultaten was onmisbaar. Je bracht ons in contact met prof.dr. Hellerstein, wat na een eerste kennismaking in Groningen in 2000 tot een bezoek aan Berkeley leidde. Hoewel soms verbaasd, was je meestal redelijk positief wanneer ik weer eens een "pilot experiment" wilde uitvoeren. De vrijheid die je mij altijd gaf weet ik nog steeds te waarderen, maar het grootste respect heb ik voor de manier waarop je een door mij gekookte woordenbrij kan omzetten in een goed lopend verhaal.

Mijn tweede promotor Prof. Dr. A.K. Groen ken ik nog maar (relatief) kort. Maar, beste Bert, jouw input was en is daar niet minder om. De waardevolle tips die je gaf bij het schrijven van het manuscript waren onmisbaar. Maar vooral de manier waarop je mijn één dimensionale weg in een drie dimensionale ruimte hebt weten te zetten, is voor mij en ik denk vooral voor mijn toekomst van onschatbare waarde.

The manuscript Committee: dear Profs. Hellerstein, Sauerwein and Verkade, thank you for your willingness to judge my work. Dear Marc, it was a pleasure to visit you in Berkeley back in 2002. Your input and valuable remarks were very important for the understanding of the MIDA techniques. Beste Hans, de tijdslijn van dit proefschrift valt samen met dat van de AMGRO. De opbouwende kritiek van jou en jouw groep die ik gedurende deze besprekingen mocht ontvangen zul je wellicht in dit proefschrift terug kunnen vinden. Beste Henkjan, wij kennen elkaar een groot aantal jaren en nog steeds verheug ik mij op jouw scherpzinnige kritiek.

De *in vivo* experimenten in muis en rat hadden niet kunnen worden uitgevoerd zonder de kundige operaties van Rick Havinga en (vooral in het begin) Folkert Kuipers. Onmisbaar was ook de samenwerking met Rick voor het uitvoeren van de eerste experimenten. En voor de ontwikkeling van de diverse instrumenten die nodig waren voor de uitvoering van *in vivo* experimenten in muis modellen hebben wij enkele noten moeten kraken. Onze samenwerking beslaat een periode van 26 jaar, waarin jouw altijd scherpe analyses van (vooral z'n eigen) voetbalwedstrijden een openbaring waren. Een groot compliment is op z'n plaats voor Gerrit Messchendorp die in staat was om onze (soms wilde) ideeën voor de te ontwikkelen instrumenten ook wist te realiseren. Van zijn hand zijn bijvoorbeeld de experimentele muizen kooitjes en "Y-stukjes" voor clamp-experimenten die beide onmisbaar zijn voor ons onderzoek. Zonder zijn inbreng was dit proefschrift een heel moeilijk verhaal geworden. Voor alle uitgevoerde experimenten werden de broodnodige isotopen geregeld door Frans Stellaard. De introductie van muis modellen had tot gevolg dat monsters die kunnen worden verkregen vele malen kleiner zijn moesten de analyse procedures worden aangepast. Vooral de reproduceerbaarheid en nauwkeurigheid van de GCMS analyses werd van cruciaal belang. Optimaliseren van deze analyse methoden en het gebruik van kwaliteit controles was zeker niet gelukt zonder de kundige inbreng van Theo Boer. Het lukte het met hulp van Jan Peter Rake chemische procedures die nodig zijn voor het meten van isotoop verrijkingen in UDP-glucose te vereenvoudigen. Met deze nieuwe methode is het waarschijnlijk ook mogelijk om met de positionele verrijking van deuterium in UDP-glucose te meten. Doordat de opzet van een experiment steeds ingewikkelder werd, is een juiste toepassing van statistiek onmisbaar. Voor mij was de input van Vincent Bloks dan ook onmisbaar.

Dit proefschrift omvat de ontwikkeling en validatie van een aantal computer modellen die het *in vivo* koolhydraat metabolisme beschrijven. Al het werk was ondenkbaar zonder de vraagstelling en de input van een groot aantal AIO's. De ingewikkelde experimenten (veelal uitgevoerd op ADL08) kenmerkten zich veelal door lange werktijden, muisjes

gezellig op tafel, soepje erbij, kopje koffie en een koekje, zoals door één van hun werd opgemerkt. Het eerste MIDA experiment in een rat model is uitgevoerd samen met Coen Wiegman en in het eerste MIDA experimenten in muis modellen met Robert Bandsma. Het MIDA protocol voor muizen werd later aangepast met Terry Derks en Hilde Herrema zodat ze ook bruikbaar werden voor hypoglycemische omstandigheden (nu gebruikt als standaard model). Bij de ontwikkeling van de populaire hyperinsulinemische euglycemische clamp procedures in niet-verdoofde muizen was de input van Aldo Grefhorst onmisbaar. De vraag naar deze methode door derden werd toen zelfs zo groot dat wij meer op ADL08 verbleven dan in het lab (en de firma "Clamp & Co." was geboren). Samen met Maaïke Oosterveer en Marijke Schreurs werd het experiment gesplitst in een basale en hyperinsulinemische periode. Samen met Anke Laskewitz en Annelies Stroeve werd dit protocol gecombineerd met het MIDA protocol. Ook hebben zij voor het eerst de combinatie van het hyperglycemische clamp en het MIDA protocol uitgevoerd. Bij onze nieuwste aanwinst (de WBGT) speelden Anke en Aldo een belangrijke rol en samen met Eva Corpeleijn worden nu de eerste experimenten gedaan om de methode bruikbaar te maken voor humane toepassingen.

Voor het correct en optimaal uitvoeren van dierexperimenten zijn ook de medewerkers van het CDP onmisbaar, en in het bijzonder Diana, Harm, Ralph, Ar, Lucas en Natasha.

Wat buiten dit proefschrift valt, maar wat voor het lab (en mij) minstens zo belangrijk is, zijn de ontwikkelingen in kinetische modellen voor cholesterol en vetzuur metabolisme. Nadat Robert Bandsma de MIDA methoden hiervoor had geïntroduceerd en wij enige aanpassingen hadden doorgevoerd zijn het standaard procedures binnen ons laboratorium geworden. De methode voor cholesterol is gebruikt voor dier experimenteel onderzoek (door o.a. Robert, Jelske van der Veen, Maxi Meisner, Hilde Herrema, Gemma Brufau, Mariette van der Wulp) maar is ook gebruikt voor onderzoek in kleine kinderen (door o.a. Lorraine Renfurm en Hester van Meer). Samen met Jelske, Gemma en Mariette worden ook protocollen voor de berekening van cholesterol absorptie en cholesterol excretie toegepast. Met Maaïke en Dirk-Jan zijn wij er in geslaagd naast de nieuw synthese van vetzuren ook een schatting te maken van de ketenverlenging. Deze procedure gaf bovendien een beter inzicht in de MIDA algoritmes en het vetzuur metabolisme.

Dan hebben we nog de periode van vòòr het paaltje. In 1984 ben ik opgeleid door de derde persoon die mijn hele weg kent; Klaas Bijsterveld. Beste Klaas, jij leerde mij de toen gebruikte analytische methoden o.a. de aminozuuranalyse op de LKB4400 en, erg belangrijk, de trucs om dit apparaat draaiende te houden (let op afvalval, druk van

stikstofcilinder, lekkages, statische elektriciteit, het gebruik van groene schroevendraaier voor de autosampler) en het stellen van prioriteiten: voorbereiden op dinsdag en vrijdag, op donderdag PKU draaien en rekenen op maandag en woensdag. Vervolgens heb ik deze (toen sterk verbeterde analyses) uitgevoerd met Janneke van der Molen en Albert Gerding. Eerst zaten wij in een "ziek makende ruimte", later in een nette kamer met airconditioning. In samenwerking met Francjan van Spronsen resulteerde dit werk in een drietal peer-reviewed artikelen. De periode op Bloemsingel 10 met Lena, Gea, Klaas, Henk en Henk en Henk, Klary, Rick, Renze, Wilma, Carla, Toos, Eveline, Folkert, Albert, Trijnie, Tinie, Helma, Inge, Jannie, Janneke, Henkjan, Halbe, Martin, Roel, Ruud, Dirk-Jan kenmerkte zich door gezelligheid en vrij veel sport (met name tafeltennis, voetbal en volleybal).

Vanaf het begin was het secretariaat voor mij een speciale plaats, eerst was Lena Westerdijk; altijd aanwezig om even bij praten, m'n hart te luchten of gewoon te roddelen, later is deze plaats feilloos overgenomen door Gea en Hilde (alfabetische volgorde).

Bij mijn worsteling met zwarte letters en wit papier, het omgaan met onbekende protocollen en procedures heb ik zeer belangrijke tips gekregen van mijn "ervaren" voorgangers (o.a. Jurre, Jaap, Aldo, Esther en Maaïke), mijn lotgenoten (o.a. Anniek, Hilde en Sabine) en andere geïnteresseerden (o.a. Barbara en Theo) maar vooral mijn onmisbare "kleine leescommissie" (Vincent en Anke).

Hoewel alle AIO's voor mij natuurlijk aan elkaar gelijk zijn heb je er ook altijd een paar die meer gelijk zijn dan anderen; de paranimfen. Zij waren net als iedereen verantwoordelijk voor vele plezierige uren op ADL08, interessante reizen (congres bezoeken), gezellige kletspraat en hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan dit proefschrift. Maar...., wij hebben meer gemeenschappelijke kwaliteiten; wij zijn namelijk brokkenpiloten. Wij houden er van (soms door eigen onhandigheid) de omgeving de stuipen op het lijf te jagen. Maarrr..., na een lange periode van herstel en een therapeutische fase komen wij dan ook keihard terug.

Tenslotte wil ik iedereen die werkzaam zijn/waren op lab kindergeneeskunde bedanken voor de vele tips die ik; zij zijn het die het lab maken tot wat het is: een werkplek om niet meer te verlaten: Wytske, Annette, Barbara, Robert, Juul, Pim, Aycha, Conny, Theo, Marije, Trijnie, Renze, Gemma, Jan Freark, Vincent, Marianne, Klaas, Frans, Eva, Arne, Margot, Albert, Aldo, Bert, Jurre, Rick, Gea, Hilde, Wietse, Fetty, Elles, Hermi, Jenny,

Anniek, Anke, Agnes, Sabina, Hester, Maxi, Pim, Stiny, Janneke, Klary, Niels, Maaïke, Torsten, Maurien, Jan Peter, Dirk-Jan, Hilde, Andrea, Marijke, Fjodor, Jaana, Peter, Greet, FrancJan, Frans, Annelies, Uwe, Nicolette, Jelske, Ingrid, Willemien, Henk, Marjan, Coen, Mariette.

En in memoriam Anniek Werner en Harmen Wiersma.

Het schrijven van dit proefschrift kende vele ups en downs en heeft vrij lang (vier jaar) geduurd. Een periode waarin thuis sommige (noodzakelijke) werkzaamheden zijn blijven liggen maar dan kon ik gelukkig altijd blijven rekenen op de o zo belangrijke hulp van het hele thuisfront. Peter en Jacolien, Gera en Berry, jullie belangstelling, en de geboden hulp hebben mij altijd gestimuleerd om door te gaan op de ingeslagen weg. Bovenal, het was Jurian die me zei dat opa het proefschrift nu maar eens moest gaan afmaken. De onvoorwaardelijke steun en hulp kwamen altijd van haar die mij het dierbaarst is; Jenny, mijn echte baas



P.S. Natuurlijk ben ik ook iedereen dankbaar die hun naam niet in het dankwoord hebben kunnen vinden.

Statler: Well they are actually gone, will we ever forget them?

Waldorf: Who?

Statler: Oh, you know what's-their-name.